

***Előrehaladott méhnyakdaganatok képvezérelt adaptív kombinált  
intrakavitális-intersticiális brachyterápiájának bevezetése  
Magyarországon***

Vízkeleti Júlia<sup>1</sup>, Fröhlich Georgina<sup>1</sup>, Nguyen Anhhong Nhung<sup>1</sup>, Horváth Katalin<sup>2</sup>, Major  
Tibor<sup>1</sup>, Polgár Csaba<sup>1,3</sup>

1. Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest
2. Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztika Osztály, Budapest
3. Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

**Méhnyak tűzdelések kivitelezése, klinikai eredmények**

***Levelezési cím:*** dr. Vízkeleti Júlia, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás  
Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9, Tel: +36-1-2248600, Fax: +36-1-  
2248620, E-mail: [j.keleti@oncol.hu](mailto:j.keleti@oncol.hu)

## Összefoglalás:

---

**Cél:** Az előrehaladott méhnyakdaganatok kezelésében Magyarországon elsőként alkalmazott képvezérelt adaptív kombinált méhűri (intrakavitális, IC) - szövetközi (intersticiális, IS) brachyterápiás (BT) kezelések klinikai eredményeinek bemutatása.

**Módszerek:** 21 betegnél végeztünk definitív radio-kemoterápia után kombinált IC-IS BT-t. A teleterápia végén kismencedei MR történt a reziduális tumor felmérése, a szükséges tűk számának és lokalizációjának megtervezése céljából. A behelyezett applikátorral készült CT képeken berajzoltuk a védendő szerveket és a céltérfogatot, ami a méhnyakat és a parametriumban lévő esetleges reziduális tumort tartalmazta.

**Eredmények:** A betegek 83%-nál láttuk el a céltérfogatot az ajánlott összdózissal, a hólyag, végbél és szigmabél toleranciadózisát 83, 75 és 90%-ban tartottuk. A kezelést a betegek jól tolerálták: grade 4 mellékhatást nem észleltünk, 3 betegnél regisztráltunk grade 3 mellékhatást. 11 hónapos medián követésnél a lokális kontroll 92,3%, a kismencedei kontroll 86,5%, a távoli áttét-mentes túlélés és a daganatmentes túlélés 74%.

**Következtetések:** A méhnyaktumороk CT-alapú adaptív kombinált IC-IS kezelését a betegek jól tolerálták, dozimetriai és klinikai eredményeink az irodalmi adatokhoz hasonlóak.

**Kulcsszavak:** méhnyakdaganat, intersticiális, brachyterápia, képvezérelt, adaptív

### **Clinical results of combined intracavitary-interstitial image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer**

**Vízkeleti, J<sup>1</sup>, Fröhlich G<sup>1</sup>, Anhhong, NN<sup>1</sup>, Horváth, K<sup>2</sup>, Major, T<sup>1</sup>, Polgár, Cs<sup>1,3</sup>**

- 1. Centre of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary**
- 2. Centre of Diagnostic Radiology, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary**
- 3. Department of Oncology, Semmelweis University, Budapest, Hungary**

We present the early clinical results achieved with image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) with combined intracavitary-interstitial (IC-IS) technique recently implemented in Hungary in the treatment of locally advanced cervical cancer (LACC).

21 patients were treated with radio-chemotherapy (RCT) followed by combined IC-IS BT. At the end of the RCT we assessed the residual tumour with pelvic MRI. On CT images registered with the applicator in place we contoured the organs at risk and the high-risk clinical target volume, which included the whole cervix and the eventual residual tumour in the parametria,

No grade 4 toxicity was noticed. At 11 months follow-up the local control rate was LC=92,3%, the pelvic control rate PC=86,5%, the distant metastases free survival (DMFS) and the disease-free survival (DFS) were 74%.

The combined IC-IS treatment was well tolerated. Our clinical results are similar to those reported in literature.

**Keywords:** cervical cancer, brachytherapy, image-guided, interstitial, adaptive.

## Bevezetés:

Az előrehaladott, inoperábilis méhnyakdaganatok (St 1B2-4A) nemzetközileg elfogadott ellátása definitív radio-kemoterápiából (RKT), majd ezt követően brachyterápiás (BT) kiegészítő (boost) besugárzásból áll [1, 2, 3, 4]. A BT kulcsfontosságú része a kezelésnek, elvégzése egyaránt javítja a kismedencei kontrollt [5] és a teljes túlélést [5,6]. Noha a kiegészítő dózis leadására újabban egyéb sugárterápiás technikák is rendelkezésre állnak, mint például az intenzitás modulált sugárkezelés (IMRT) és a sztereotaxiás sugárkezelés (SBRT), de az ezekkel elért kedvezőtlenebb túlélési eredményekre való tekintettel a brachyterápiás boost az optimális ellátási modalitás [7].

A hagyományos BT során a méhürbe bevezetett és hüvelyboltozatba illesztett applikátorokat használnak: a Ring applikátornál néhány standard méretű gyűrűátmérő és intrauterin szondahossz közül lehet választani, míg a Fletcher applikátornál az intrauterin szonda hosszát és az ovoidok távolságát a beteg anatómiájához lehet igazítani. A dózírozás minden betegnél azonos módon, egy virtuális („A”) pontra történik, tehát minden beteg az applikátor geometriájához igazodó kezelést kap tengelyszimmetrikus dóziseloszlással (1a. ábra), ami csak korlátozottan veszi figyelembe az egyéni anatómiát és nincs tekintettel a teleterápia utáni maradéktumor kiterjedésére. Az applikátor pozíciójának ellenőrzése hagyományosan C-karos röntgen-felvétellel történik, a kezelés célja az egész uterus (méhnyak+méhtest) ellátása. Átlagosnál nagyobb méh, nagyméretű vagy aszimmetrikus maradék tumor esetén aludózírozás (1b. ábra), kisméretű uterus vagy kicsiny maradék tumor esetén túldózírozás léphet fel, amennyiben az A-pontra írjuk elő a dózist. A hagyományos tervezés nem tudja figyelembe venni sem a védendő szervek lokalizációját, sem a toleranciáját, ezért előfordulhat a környező ép szövetek (hólyag, belek) jelentős dózissal történő besugárzása anélkül, hogy erről információnk lenne.

A képalkotó vizsgálatok (CT és főleg az MR) fejlődése és elterjedése lehetővé tette a teleterápia utáni maradék tumor pontos meghatározását és paradigmaváltást hozott létre a méhnyakdaganatok brachyterápiájában is: a képvezérelt adaptív BT (Image Guided Adaptive Brachytherapy, IGABT) célja a teljes méh ellátása helyett csak a méhnyak és az esetleges ezen kívüli reziduális tumor ellátása a védendő szervek dózisének csökkentésével párhuzamosan. A céltérfogat alakját követő dóziseloszlás létrehozása céljából az intrakavitálisan (IC) bevezetett applikátoron kívül a sugárforrás befogadására alkalmas üreges belsejű tűket is be kell szúrni az ellátandó szövetekbe, így a szövetközi (intersticiális, IS) forrásmegállási pontok segítségével a standard kezelés helyett személyre szabott, optimalizált dóziseloszlás hozható létre (1c. ábra).

A képvezérelt BT kezdetei Európában az 1990-es évek első felére nyúlnak vissza: a CT alapú BT-t Bécsben és Párizsban kezdték bevezetni 1994-től, az MR alapú BT kísérleti szakasza 1998-2000 között zajlott. A GEC ESTRO GYN munkacsoport kontúrozásra és tervezésre vonatkozó ajánlásai 2005-2006-ban jelentek meg [8,9]. 2008-ban indították el az EMBRACE (IntErnational MRI-guided BRACHytherapy in CErviceal cancer) nevű prospektív nemzetközi tanulmányt, mely több, a GEC ESTRO ajánlásokat követő intézmény beteganyagát gyűjti és dolgozza fel [10]. A 2008 előtt kezelt beteganyag retrospektív feldolgozását a RetroEMBRACE study [11] keretein belül végezték el és publikálták [12,13]. A RetroEMBRACE és az EMBRACE eredményekre támaszkodva 2016-ban indították az EMBRACE II vizsgálatot, mely együttesen vizsgálja a külső és belső sugárterápiás technikák hatását az előrehaladott méhnyakdaganatos betegek kezelésében elért eredményekre [10].

Az Országos Onkológiai Intézetben, Magyarországon elsőként 2016-ban kezdtünk el IGABT-t végezni kombinált IC-IS technikával. Cikkünkben beszámolunk kezdeti tapasztalatainkról és a klinikai eredményekről.

## Anyag és módszerek:

Intézetünkben az 1B2-4A stádiumú méhnyakrákos betegek definitív célú radio-kemoterápiában, majd BT boost kezelésben részesülnek. Betegeinknél a terápia megkezdése előtt a stádium meghatározása céljából fizikális és szövettani vizsgálaton kívül minden esetben kismedencei képalkotó vizsgálat (leggyakrabban MR, ritkán CT) történik, távoli áttét jelenlétét mellkas-has-kismedencei CT vagy PET CT vizsgálat zárja ki. A teleterápia lineáris gyorsítón 50,4 Gy dózisu kismedencei foton besugárzásból áll napi 1,8 Gy-es frakciókkal, CT alapú 3D konformális tervezéssel vagy IMRT technikával. Paraaorticus nyirokcsomó érintettség vagy annak gyanúja esetén ezt a régiót 45 Gy besugárzásban részesítjük, a 2 cm-nél nagyobb nyirokcsomókra ezt követően teleterápiás boost-ot adunk általában 54 Gy összdózissal. A szimultán integrált boost (SIB) technikát még nem alkalmaztuk rutinszerűen az elmúlt 2 évben, de törekszünk ennek bevezetésére az össz-kezelési idő csökkentése céljából. A teleterápiával párhuzamosan betegeink heti 40 mg/m<sup>2</sup> dózisu Cisplatin kemoterápiában részesülnek.

A 2016 április és 2018 március között kezelt betegeknél a külső besugárzás befejezésekor újabb kismedencei MR vizsgálat történt a regresszió felmérése céljából. Nagyméretű maradék tumor vagy reziduális parametrán infiltráció jelenléte esetén a BT-t kombinált IC-IS technikával végeztük. Ehhez intersticiális Ring vagy Fletcher applikátorokat használtunk (2-es ábra), melyek a hagyományos applikátorokhoz hasonlítanak, de lehetőség van a gyűrűn vagy az ovoidokon lévő lyukakon keresztül bevezetett üreges belsejű tűk segítségével a környező szövetekbe is bejuttatni a sugárforrást. Ezek az applikátorok CT/MR kompatibilisek, így a behelyezés utáni felvételeken nem keletkeznek műtermékek, felismerhetőek a környező anatómiai struktúrák.

A teleterápiát követő MR vizsgálat képei alapján meghatároztuk a szükséges tűk számát, helyzetét és a beszúrások mélységét. A beavatkozást rektális előkészítést követően rövid intravénás narkózisban végeztük. A méhnyakcsatorna feltágítása után történik az applikátor behelyezése, majd egy tübelövő szerkezet segítségével a tűk beszúrása az eltervezett mélységbe (3-as ábra). A centrális applikátor és a tűk helyzetét transrektális ultrahang vizsgálatral ellenőriztük. Ezt követően a behelyezett applikátorral tervezési CT vizsgálat történt 3 mm-es szeletvastagsággal. Optimális lenne MR vizsgálatot végezni, de Intézetünkben a brachyterápiás egység és az MR labor közötti távolság ezt nem tette lehetővé. A kontúrozás a CT képeken történt, a teleterápia utáni MR képek figyelembevételével, képfúzió nélkül, tapasztalt radiológus segítségével. A jelenleg rendelkezésünkre álló képfúziós algoritmusok nem alkalmasak egy applikátor nélküli és egy applikátor által deformált anatómiai kép fuzionálására. A magas kockázatú céltérfogatot (High-Risk Clinical Target Volume, HR-CTV) és a védendő szerveket a GEC-ESTRO ajánlások figyelembevételével [8,9] rajzoltuk be (4-es ábra): a HR-CTV tartalmazza a cervixet teljes egészében, illetve az ezen kívüli, környező szövetekben (parametriumokban, hüvelyben vagy méhtestben) látható maradék tumort (közepes jelintenzitású terület a T2 súlyozott MR képeken), biztonsági margó nélkül. Védendő szervként kontúroztuk a hólyagot, rektumot, szigmafelet, illetve ezenkívül az applikátorhoz közel eső beleket. A frakciónkénti referenciadózis 7 Gy, a frakciószámot (3 vagy 4) egyedi mérlegelés alapján döntöttük el a klinikai regresszió és a teleterápia során leadott dózis figyelembevételével. Azoknál a betegeknél, akiknél kismedencei nyirokcsomó konglomerátum vagy nagyméretű reziduális tumor jelenléte miatt az 50,4 Gy kismedencei besugárzás után teleterápiás boost-ot is adtunk, ezt a BT tervezésénél figyelembe vettük.

A GEC-ESTRO ajánlás szerint a céltérfogat 90%-a meg kell kapjon minimum 85 Gy 2 Gy ekvivalens dózist ( $D_{90} > 85$  Gy EQD2) [8,9]. A standard kezelés (28 x 1,8 Gy kismedencei besugárzás és 4x7 Gy BT) 2 Gy ekvivalens összdózisa a céltérfogatra EQD2=89,2 Gy (a tumor sugárérzékenysége szempontjából  $\alpha/\beta=10$  Gy-el számolva). Az ajánlások a védendő szervek toleranciadózisának meghatározásánál a legnagyobb dózist kapó 2 cm<sup>3</sup> minimális dózist veszik figyelembe (D2cc). A védendő szervekre ( $\alpha/\beta=3$  Gy-el számolva) a javasolt maximális összdózist és frakciódózist az 1-es táblázatban foglaltuk össze. Betegeinknél a védendő szervek frakciónkénti toleranciadózisait egyénileg számítottuk ki az illető szerv teleterápiás dózisának és a tervezett frakciószámának a figyelembevételével.

A besugárzástervezéshez grafikus optimalizálást használtunk, a betegek az így készített terv alapján kapták a kezelést. Ezenkívül tudományos célból 3 további tervet is készítettünk: még egy intersticiális kezelési tervet inverz optimalizálással, egy 3D optimalizált tervet a tűk figyelembevétele nélkül és egy 2D-s, A-ponton alapuló intrakavitális besugárzási tervet. A 4 féle terv összehasonlításának eredményeit dozimetria cikkünkben részletezzük.

A terápia eredményét 6 hét múlva elvégzett fizikális vizsgálattal, majd 2-3 hónap múlva elvégzett kismedencei MR vizsgálattal mértük fel. Ezt követően 3 havonta nőgyógyászati kontroll, félévente képalkotó vizsgálat, leggyakrabban kismedencei MR történik (5-ös ábra), melyet mellkas-has-kismedencei CT vagy PET CT egészíthet ki.

A mellékhatások kiértékelését a CTCAE v3.0 alapján végeztük [14]. A túlélési adatokat Kaplan-Meier módszerrel értékeltük ki.

## Eredmények:

---

Két év alatt 21 előrehaladott stádiumú méhnyakrákos beteget kezeltünk kombinált IC/IS technikával. A betegek, a kezelt daganatok és a kezelés jellemzőit a 2-es táblázatban foglaltuk össze. A betegek életkora 27-69 év között volt (átlag 46,7 év). A legtöbb kezelt beteg (52%) 2B stádiumú volt. A leggyakoribb szövettani típus (76%) laphám karcinóma volt. A 10%-ban reprezentált adenokarcinómán kívül 1 esetben világossejtes, 1 esetben glassy cell, 1 esetben anaplasztikus karcinóma volt a szövettani diagnózis. A kezdeti kivizsgálás két eset kivételével minden betegnél tartalmazott kismedencei MR vizsgálatot, a távoli áttétek kizárása leggyakrabban CT-vel történt. Staging PET CT összesen 4 betegnél történt (19%). Teleterápia után, a BT megkezdése előtt minden betegnél kismedencei MR vizsgálatot végeztünk. A kiindulási és a BT előtti tumorméretet a képalkotó vizsgálatok alapján határoztuk meg, bármely síkban mérhető maximális átmérőt véve figyelembe. A radio-kemoterápiás kezelés hatására átlagban felére csökkent a daganatok legnagyobb átmérője (átlag 5,48 cm-ről 2,73 cm-re).

A BT-t megelőzően minden beteg megkapta az előírt radio-kemoterápiás kezelést (2-es táblázat). Három betegnél a céltérfogat 45 Gy-ig a paraaortikus nyirokrégiót is tartalmazta. Hét beteg részesült teleterápiás boost kezelésben, ebből 4 beteg nagyméretű parailiacalis nyirokcsomókra, 1 beteg a nagyméretű maradék tumorra, 2 beteg a maradék tumorra és nyirokcsomókra kapta a kiegészítő kezelést, leggyakrabban 2x1,8 Gy dózisban. Összesen 72, betegenként 1-4 (medián 4) 7 Gy-es brachyterápiás boost frakciót adtunk le. A betegek 61,9 %-a (n=13) a standardnak számító 4 frakcióban részesült, ennél kevesebbet azok a betegek kaptak, akik teleterápiás boost-ban részesültek a primer tumorra, vagy akiknél igen nagyfokú klinikai regressziót észleltünk. 19 betegnél használtunk IS Ring, 1 betegnél IS Fletcher applikátort, 1 betegnél az első frakció után Fletcherről Ring applikátorra váltottunk. A

bevezetett tűk száma 0-6, medián 3. Egyes esetekben a nagyfokú tumorregresszió miatt az utolsó frakció során nem volt szükség tűk használatára. A teljes kezelési idő átlagban 73 nap volt (59-91). A követési időt az utolsó brachyterápiás frakciótól számítottuk, ami medián 11 hónap (tartomány 2-20) volt.

A HR-CTV átlagos térfogata  $38,7 \text{ cm}^3$  (tartomány: 8,3-100,2) volt. A HR-CTV ellátottságát leíró V100 érték, ami megmutatja, hogy a céltérfogat hány százaléka kapta meg az előírt brachyterápiás dózist, kezeléseinknél átlagban  $V100=91\%$  (GEC ESTRO ajánlás:  $V100 \geq 90\%$ ) [8]. A kezelt betegek 83%-ánál láttuk el a HR CTV-t az ajánlás szerinti összdózissal, míg A-pontos tervvel ugyanez csupán 67% lett volna.

A védendő szervek átlagos dózisterhelése az 1-es táblázatban látható. A GEC ESTRO ajánlásokat a hólyagdózis esetében 83%-ban, a rektumnál 75%-ban, a szigmapélénél 90%-ban tudtuk teljesíteni, és minden védendő szervnek alacsonyabb volt az átlagos dózisterhelése tüdőeléssel, mint amilyen tűk nélkül lett volna.

A kezelést a betegek jól tolerálták, egy betegnél észleltünk a tűk kivételekor erős, de csillapítható vérzést, egy betegnél az első frakció után pyometra alakult ki, ami lokális ellátást követően szanálódott, mindkét betegnél folytattuk a kezelést. Egy beteg, akinél nagyméretű nekrotikus perszisztáló tumor állt fenn általános állapotromlás és széteső daganat miatt az első frakció után már nem volt alkalmas a kezelés folytatására, majd 4 hónap múlva daganata miatt elhalálozott.

Az első, 6 hetes kontroll a 21 tüdőelt betegből összesen 16 betegnél történt meg, mivel 2 beteg a kezelést követően többé nem jelentkezett Intézetünkben. A 2 legutolsó betegnél még nem került sor az első kontrollvizsgálatra, 1 betegnél pedig elálltunk a kezelés folytatásától. Fizikális vizsgálatnál az első kontroll során mind a 16 esetben teljes lokális remissziót észleltünk. Az első poszterápiás kismencedei MR vizsgálat során 14 betegnél teljes loko-regionális remisszió igazolódott, ebből 13 jelenleg is tumormentes, 1 betegnél, akit recidív tumor miatt részesítettünk kezelésben, a teljes loko-regionális remisszió mellett az 5 hónapnál elvégzett kontroll PET CT az alsó parajuguláris régióban suspect nyirokcsomót írt le, ennek szövettani vizsgálata metasztatikus nyirokcsomót igazolt. A beteg a nyaki műtétet követően kemoterápiában részesült, jelenleg tumormentes. Két betegnél az első kontroll képalkotó vizsgálat során lokális tumormentesség mellett regionális progresszió igazolódott: egyiknél peritoneális szóródás került leírásra, nála a 6 hónapos kontroll során lokális recidíva és nyirokcsomó érintettség is jelentkezett. Egy másik betegnél az első kontroll CT-n retroperitoneális nyirokcsomó érintettség mutatkozott, 4 hónapra rá tüdőáttétek is jelentkeztek. Mindkét beteg kemoterápiában részesül. Lokális tumorkontrollként (LC) definiáltuk a cervix, uterus, parametrium, hüvely tumormentességét, ez 92,3% volt. Kismencedei tumorkontroll (PC) alatt a parailiacalis nyirokcsomóáttét vagy egyéb kismencedei gócok hiányát értjük, ami 86,5% volt. A távoli áttétmentes túlélés (DMFS) 74% volt (6-os ábra). Tekintettel arra, hogy minden betegnél, akinél kiújulás volt, távoli áttét is jelentkezett, a daganatmentes túlélés (DFS) a távoli áttétmentes túléléssel megegyezik.

Akut mellékhatásként a 16 követett betegből 1-nél észleltünk grade 3 urológiai mellékhatást (perszisztáló fájdalmas cystitis hematuriával), 2-nél grade 1 gastro-intestinális, 2-nél grade 1 urológiai mellékhatást. A kontrollvizsgálatok során késői mellékhatásként 3 betegnél észleltünk grade 3 uro-genitális mellékhatást (két esetben letapadt hüvelyt, egy betegnél hosszas kezelést igénylő sugárcystitist), 1 betegnél grade 2 uro-genitális mellékhatásként hüvelyszűkületet. Egy-egy esetben volt grade 1 gastro-intestinális és urogenitális mellékhatás. Egy betegnél a betegség felismerése óta bent lévő dupla-J katéter elmozdulása miatt hólyagvérzés, anemizálódás lépett fel, de ezt nem tekintjük radiogén mellékhatásnak.

Az első prospektív, nem randomizált, több intézmény adatait feldolgozó tanulmány, ami összehasonlította a méhnyakdaganatok kezelési eredményeit 2D, ill. CT alapú 3D tervezésű IC BT-vel, a 2005-ben elindított STIC trial volt, melynek eredményeit 2012-ben publikálták [15]. A definitív sugárkezelésben részesülő karon a lokális kontroll 4,6%-os (78,5%), a regionális kontroll 8,4%-os (69,6%) javulásáról számoltak be a BT 3D-s tervezése eredményeképpen, a grade 3-4 toxicitás 22,7%-ról 2,6%-ra való csökkenésével párhuzamosan. Mindazonáltal a dózisoptimalizáció ellenére egyes nagyméretű vagy aszimmetrikus daganatok megfelelő dózissal történő ellátása 3D tervezéssel sem volt lehetséges. Az IC kezelés IS tűzdeléssel való kiegészítése tette lehetővé az irreguláris tumorok konformális ellátását [16,17]. A kombinált IC-IS technika eredményeinek felmérése céljából a RetroEMBRACE study visszamenőlegesen dolgozta fel 12 központ 2008 előtt kezelt betegeinek adatait [12]. 2016-ban publikálták 731 1B-4A stádiumú beteg kezelési eredményeit: 3 illetve 5 éves LC: 91%, ill. 89 %, PC: 87% , ill.84%, daganatspecifikus túlélés CSS: 79%, ill.73%, teljes túlélés OS: 74%, ill. 65%. Irodalmi adatokkal való összehasonlítás alapján [18,4] a kombinált IC-IS technika minden stádiumban javítja a kismencedei kontrollt és a teljes túlélést, de a terápiás nyereség nagyobb előrehaladott stádiumokban: a PC 5 évnél 1-2A stádiumban 10%-kal, 2B stádiumban 12 %-kal, 3B stádiumban 24%-kal jobb a tűzdelt betegeknél. Az OS 10%-kal, a CSS 14 %-kal volt jobb, mint a 2010-ben publikált, hagyományos kezelést angol betegcsoportnál [19]. Kimutatták, hogy az IS kezelés ellenére magasabb stádiumokban alacsonyabb EQD2 dózist sikerült leadni a HR CTV-re (1-es stádiumban D90=93Gy, 4A stádiumban D90=78 Gy), ami hozzájárulhat a nagyobb tumoroknál regisztrált rosszabb lokális kontrollhoz. Egy másik elemzés [13] összehasonlított 310 IC technikával kezelt beteget 300 IC-IS kezelésben részesített beteggel. A kombinált kezeléssel a HR CTV-re leadott D90 átlag 83 Gy-ről átlag 92 Gy-re emelkedett, anélkül, hogy a rizikószervekre leadott dózis nőtt volna. A 30 cm<sup>3</sup>-nél nagyobb volumenű HR CTV esetén a tűzdelt betegeknél 10%-kal jobb volt a 3 éves LC, míg az ennél kisebb HR CTV-knél ez a terápiás nyereség nem volt kimutatható. Ez az eredmény egybeesik a bécsi munkacsoport 2007-ben publikált saját tapasztalatával [20], akik a tűzdelés és MR alapú tervezés segítségével a HR CTV D90-et 81Gy EQD2-ről 90 Gy-re eszkalálták, a lokál kontroll 18%-os, a daganatspecifikus túlélés 22%-os javulását eredményezve az 5 cm-nél nagyobb átmérőjű tumoroknál. Az ennél kisebb daganatoknál a klinikai eredményekben nem volt szignifikáns különbség.

A mi beteganyagunkban az átlagos tumorátmérő 5,48 cm volt, a HR-CTV átlagos térfogata 38,7 cm<sup>3</sup>, ez alapján elmondható, hogy a betegbeválasztásunk megfelelő volt.

A CT alapú kontúrozásra 2007-ben jelent meg az első ajánlás. [21] A behelyezett applikátorral végzett CT képekre történő kontúrozás az applikátor nélkül elvégzett MR képek figyelembevételével más irodalmi ajánlások szerint is elfogadható [22], bár az a tapasztalat, hogy a CT alapú kontúrozással nagyobb céltérfogatok keletkeznek és a védendő szervek toxicitása kevésbé csökkenthető, mint MR alapú kontúrozással [23].

Dozimetriai eredményeinkből megállapítható, hogy a kombinált IC/IS technikával végzett BT során a céltérfogat ellátottsága a GEC-ESTRO ajánlásokat [8,9]. az esetek 83%-ában teljesítette, és minden esetben sokkal kedvezőbbek voltak a dózisparaméterek tűzdeléssel, mint hagyományos kezeléssel lettek volna. A védendő szervek által kapott dózis is az esetek többségében a javasolt határértékek alatt volt, és minden esetben kisebb volt a tűzdelt, mint a tűzdelésben nem részesített betegeknél. A tük nélkül kezelt betegeknél is alacsonyabb a hólyag



és a rektum terhelése a CT alapján optimalizált kezeléseknél, mint az A-pontos tervekénél. (A részletes dozimetriai elemzést külön cikkben közöljük.)

Klinikai eredményeink a RetroEMBRACE study 3 évnél észlelt eredményeihez hasonló értékeket mutatnak. Noha a mi betegkövetésünk rövidebb, csupán medián 11 hónap, de magasabb stádiumú betegeket kezeltünk, ezért eredményeink összemérhetőek. Az esetszámunk még túl alacsony és a követési időnk még túl rövid ahhoz, hogy a mellékhatások csökkenését klinikailag tudjuk bizonyítani, de az EMBRACE study elemzése alapján szignifikáns korreláció van a 75 Gy EQD2-t meghaladó rektális dózis és a súlyos késői rektális morbiditás között [24], ezért a rektális dózis csökkentésétől hosszú távon a mellékhatások csökkenése várható.

Irodalmi adatok szerint a teljes kezelési idő optimális esetben 7 hét [25]. Minden további kezelési hét miatt 5 Gy-vel kellene növelni a HR-CTV-re leadott dózist ahhoz, hogy azonos eredményeket érjünk el. A mi anyagunkban az átlagos kezelési idő 73 nap volt, ami jóval több az optimálisnál. A teleterápiás boost SIB technikával történő leadásával, a BT mielőbbi elkezdésével, heti két BT végzésével a teljes kezelési idő jelentősen lecsökkenthető lenne, és ez tovább javíthatná eredményeinket.

---

## Következtetések

Intézetünkben sikeresen bevezettük a CT alapú, MR információt felhasználó képvezérelt adaptív kombinált IC-IS BT boost kezelést előrehaladott méhnyakdaganatos betegeknél. A betegek a kezelést jól tolerálták. Elfogadható arányban sikerült tartani a dozimetriai ajánlásokat úgy a céltérfogatra, mint a védendő szervekre vonatkozóan, míg ez a tűk nélküli technikákkal sokkal kisebb mértékben valósítható meg.

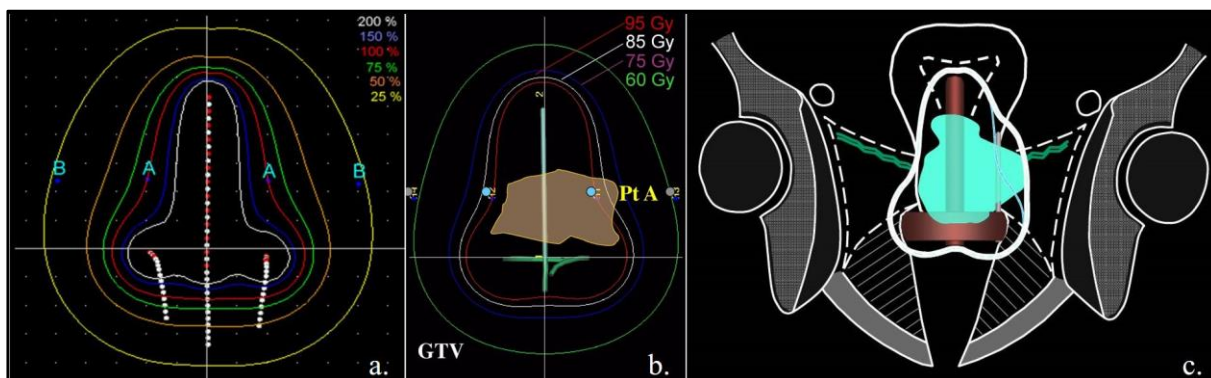
Gyakorlati célunk, hogy minden előrehaladott stádiumú méhnyakdaganatos betegünket, akinél teleterápia után nagy reziduális tumor észlelhető, tűzdeléses eljárással kezeljünk, a kisebb tumorral rendelkezőket pedig tűzdelés nélkül, de CT alapú optimalizálással tervezzük a hagyományos A-pontos tervezés helyett. Az eredmények javulása érdekében a teljes kezelési idő lerövidítése is kívánatos lenne.

Nagyobb betegszám és hosszabb követés szükséges hosszú távú eredményeink felméréséhez.

1. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer – concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med*, 340:1198–2000, 1999
2. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 340:1137–1143, 1999
3. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 340:1144–1153, 1999
4. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*, 22:872–880, 2004
5. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks G. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20:95–100, 1991
6. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87:111–9, 2013
7. Gill BS, Lin JF, Krivak TC et al. National Cancer Data Base Analysis of Radiation Therapy Consolidation Modality for Cervical Cancer: The Impact of New Technological Advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90:1083–90, 2014
8. Haie-Meder C, Potter R, van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group(I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*, 74:235–45, 2005
9. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*, 78:67–77, 2006
10. [www.embracestudy.dk](http://www.embracestudy.dk)
11. [www.retroEMBRACE.com](http://www.retroEMBRACE.com)
12. Sturdza A, Potter R, Fokdal L, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in retroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*, 12 (3):428–33, 2016
13. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ration in locally advanced cervical cancer: analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 120(3):434–40, 2016
14. Auth B. Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHMS; 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish date: August 9, 2006
15. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol*, 103:305–13, 2012
16. Kirsits C, Lang S, Dimopoulos J et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer. Design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65:624–630, 2006
17. Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB et al. Clinical feasibility of combined intracavitary/ interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a

- tandem/ ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiother Oncol*, 107:63-68, 2013
18. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41:307-17, 1998
  19. Vale CL, Tierney JF, Davidson SE et al. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22:590-601, 2010
  20. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*, 83:148-155, 2007
  21. Wiswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Potter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:491–8, 2007
  22. Pötter R, Federico M, Sturdza A et al. Value of Magnetic Resonance Imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 94 (3):588-597, 2016
  23. Koh V, Choo BA, Lee KM et al. Feasibility study of toxicity outcomes using GEC-ESTRO contouring guidelines on CT based instead of MRI-based planning in locally advanced cervical cancer patients. *Brachytherapy*, 16(1):126-132, 2017
  24. Mazon R, Fokdal L, Kirchheiner K et al. Dose-volume effect relationship for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol*, 120 (3):412-9, 2016
  25. Tanderup K, Fokdal L, Sturdza A. Effect of tumor dose, volume, and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*, 120: 441-6, 2016

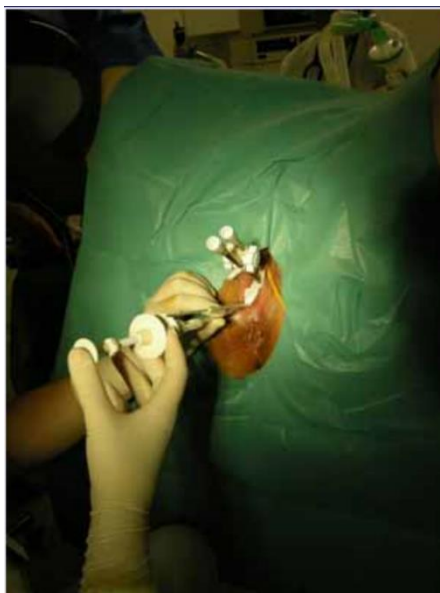
## Ábrák



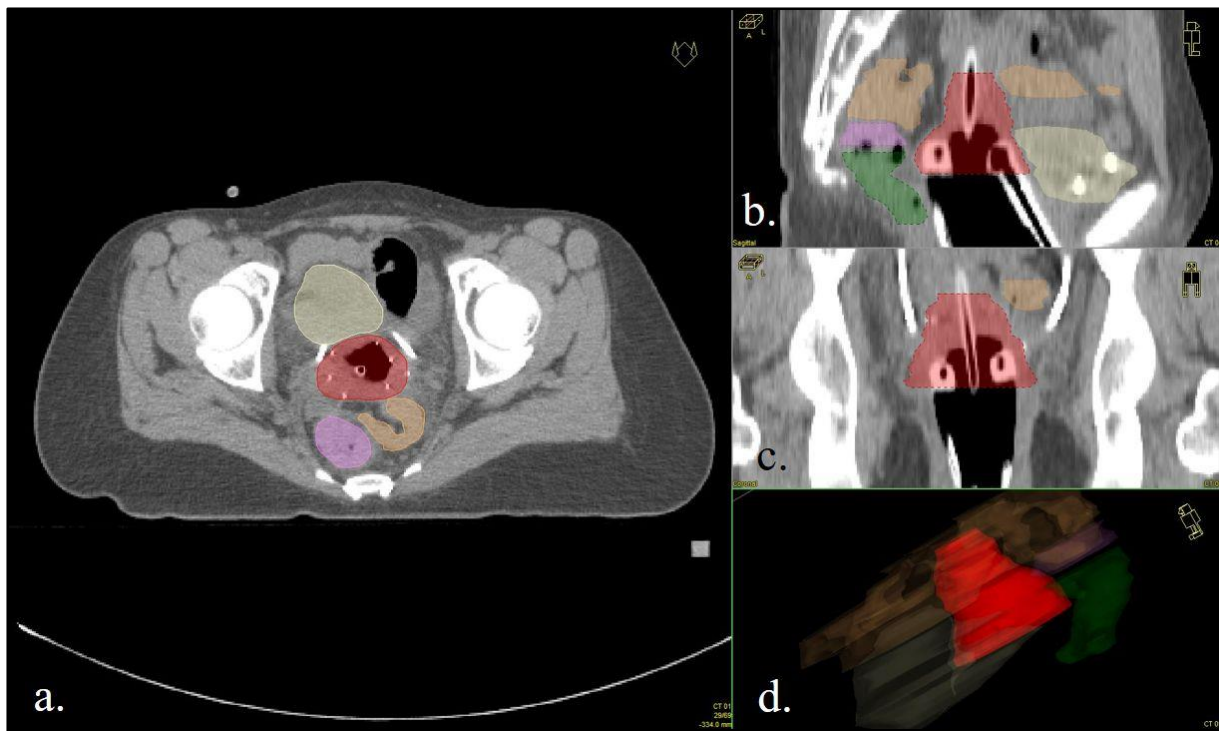
**1-es ábra:** a. Standard dóziseloszlás A-pontra készült terv esetén. b. Aluldozírozás egy nagyméretű, aszimmetrikus tumor esetén A-pontra történő tervezéssel. c. A tumor alakját követő konformális dóziseloszlás intersticiális kezeléssel



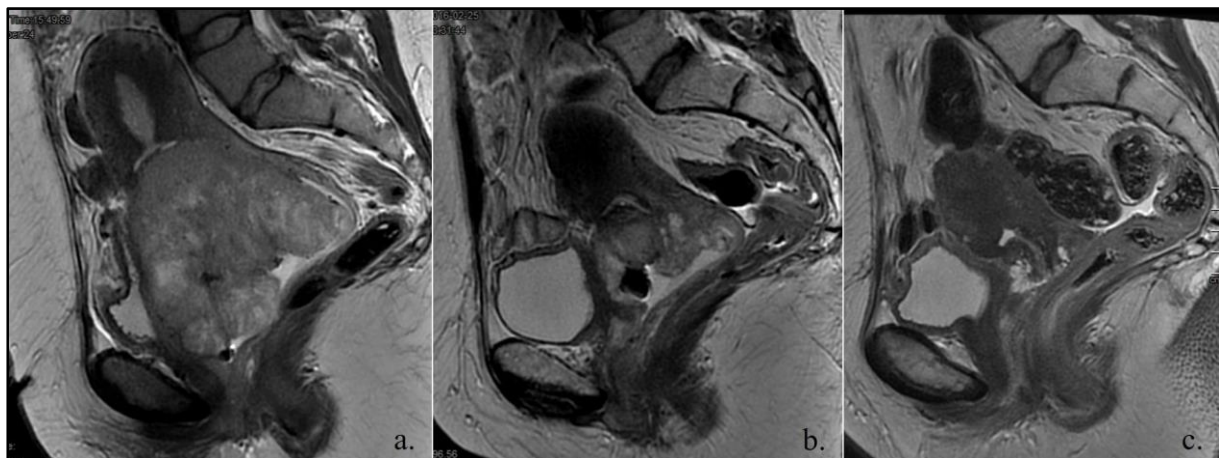
**2-es ábra:** CT/MR kompatibilis intrakavitális+intersticiális applikátorok



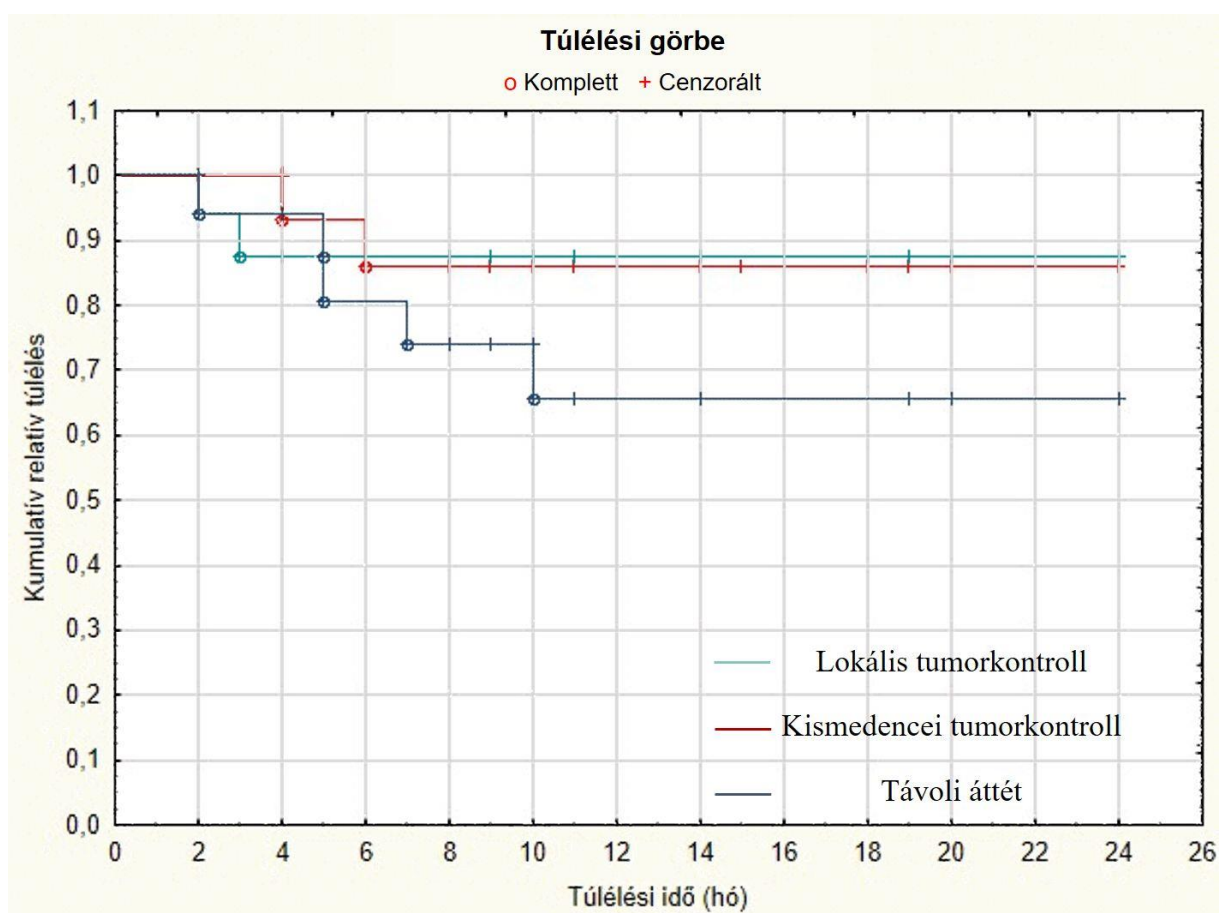
**3-as ábra:** A tűk beszúrása az applikátor behelyezését követően



**4-es ábra:** A berajzolt céltérfogat és védendő szervek axiális (a), sagitális (b) és coronális (c) CT képen. A 7Gy-es izodózis felület (pirossal ábrázolva) (d)



**5-ös ábra:** Betegkövetés MR-el: kezelés előtt (a), teleterápia után (b) és az első kontrollvizsgálat BT után (c)



**6-os ábra:** Lokális tumorkontroll, kismedencei tumorkontroll és távoli áttét-mentes túlélés

## Táblázatok

Védendő szerv össztoleranciadózisa (EQD2)	Védendő szerv egy frakcióra jutó toleranciadózisa 50,4 Gy kismedencei besugárzás után 4x7 Gy BT-ra számolva	Védendő szerv átlagos dózisterhelése beteganyagunkban
$D_{2\text{ccm}}(\text{hólyag}) \leq 80 \text{ Gy}$	$D_2(\text{h}) \leq 5 \text{ Gy}$	<b>4,1 (1,5-7,9)</b>
$D_{2\text{ccm}}(\text{rektum}) \leq 65 \text{ Gy}$	$D_2(\text{r}) \leq 3,5 \text{ Gy}$	<b>2,6 (0,6-7,9)</b>
$D_{2\text{ccm}}(\text{szigma}) \leq 70 \text{ Gy}$	$D_2(\text{s}) \leq 4 \text{ Gy}$	<b>3,1 (0,6-5,6)</b>

**1. táblázat:** GEC-ESTRO ajánlás [8,9] a védendő szervek teljes- és egy frakcióra jutó toleranciadózisára, összehasonlítva a betegeinknél kialakult dózisterhelésekkel

Változó		Betegszám
Átlag életkor	46,7 év (27-69)	21
FIGO stádium	1B1 rec	1 (5%)
	2B	11 (52%)
	3A	1 (5%)
	3B	8 (38%)
Szövettan	laphám cc.	16 (76%)
	adeno cc.	2 (10%)
	egyéb	3 (14%)
Képalkotó vizsgálat	csak CT	1 (5%)
	csak MR	2 (10%)
	CT+MR	14 (66%)
	PET CT+MR	3 (14%)
	PET CT+CT	1 (5%)
Max tumorátmérő diagnóziskor	5,48 cm (3-10,1)	
Max tumorátmérő BT előtt	2,73 cm (0-6)	
Nyirokesomó státusz	N-	10 (48%)
	N+ kismedencében	11 (52%)
	N+ PAO +kismedencében	3 (14%)
EBRT kismedencére	50,4 Gy	21 (100%)
EBRT boost	*3,6 Gy (3,6-10,8)	7 (33,3%)
EBRT PAO régióra	45 Gy	3 (14,2%)
Párhuzamos kemoterápia		21 (100%)
BT frakciók száma	1	1 (4,8%)
	2	2 (9,5%)
	3	5 (23,8%)
	4	13 (61,9%)
Applikátor	Ring	19 (90,4%)

	Fletcher	1 (4.8%)
	vegyesen	1 (4.8)
Teljes kezelési idő	*75 nap (57-95)	
Követési idő	*11 hó (0-20)	

**2. táblázat:** Beteg és tumor jellemzők, valamint a kezelések adatai (\*medián)